

Agent for external use for skin - comprises cysteine ester, esp. useful for improving e.g. pigmentation, freckle, and chloasma due to sunburn, and for preventing skin ageing

Patent Number : JP09030953

International patents classification : A61K-007/48 A61K-007/00 A61K-031/22 A61K-031/66 A61K-031/70

• Abstract :

JP09030953 A Agent for external use for skin comprises ester(s) of cysteine.

MORE SPECIFICALLY - The agent comprises one or at least two cysteine esters of formula (I) selected from phospholipid esters, esters of sphingosine and their derivs., glycolipid esters, saccharide esters and sterol esters. R1, R2 = H, 1-20C alkyl, alkenyl or alkylphenyl; and provided that only one of R1 and R2 is H.

USE - The agent is used to improve pigmentation, freckle, and chloasma, due to sunburn, or for preventing skin aging.

ADVANTAGE - The agent has improved whitening effect and ageing preventing effect. The agent also has improved stability and is safer to use than prior art prods. (Dwg.0/2)

• Publication data :

Patent Family : JP09030953 A 19970204 DW1997-15 A61K-

007/48 9p * AP: 1995JP-0207761 19950721

Priority n° : 1995JP-0207761 19950721

Covered countries : 1

Publications count : 1

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (NOEV-) NOEVIR KK

• Accession codes :

Accession N° : 1997-161402 [15]

Sec. Acc. n° CPI : C1997-051680

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B04-B01B B04-B01C

B04-C03B B04-C03C B04-C03D B04-D01

B05-B01P B10-A04 B10-B02D B10-E02

B10-E04C B12-M03 B14-N17 B14-R01

D08-B09A E01 E05-G09D E07-A02 E10-

A04A

Derwent Classes : B05 D21 E16

Compound Numbers : 9715-12601-M

9715-12601-M

• Update codes :

Basic update code :1997-15

Others :

Image Copyright

Thomson Derwent

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ANSWER 4 OF 6 CAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS
1997:264543 CAPLUS
126:242616

Skin-lightening and antiaging skin preparations containing cystine esters

Masaki, Hitoshi; Imahori, Atsuko
Noevir Kk, Japan
Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 9 pp.
CODEN: JKXXAF

XP-002211707

Patent
Japanese
ICM A61K007-48
ICS A61K007-00; A61K031-22; A61K031-66; A61K031-70
-62-4 (Essential Oils and ***Cosmetics***)
AN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
I	JP 09030953	A2	19970204	JP 1995-207761	19950721
S	MARPAT 126:242616				
B	Title prepn. are safe, stable, and free from irritation. An oil was prepd. from squalane 49.5, purified jojoba oil 49.0, natural vitamin E 0.5, and cystine hexyl ester 1.0 wt.%. The oil was stable for .gtoreq.6 mo and inhibited wrinkle formation by ***UV*** -A irradiation.				
T	skin lightening antiaging cystine ester ***cosmetic***				
T	***Cosmetics*** (antiaging; skin-lightening and antiaging skin prepn. contg. cystine esters)				
T	Sphingomyelins RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); BUU (Biological use, unclassified); BIOL (Biological study); USES (Uses) (esters with cystine; skin-lightening and antiaging skin prepn. contg. cystine esters)				
T	Phosphatidylinositols RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (esters with cystine; skin-lightening and antiaging skin prepn. contg. cystine esters)				
T	Phosphatidic acids RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); BUU (Biological use, unclassified); BIOL (Biological study); USES (Uses) (esters, with cystine; skin-lightening and antiaging skin prepn. contg. cystine esters)				
T	Sterols RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (esters, with cystine; skin-lightening and antiaging skin prepn. contg. cystine esters)				
T	***Cosmetics*** (skin-lightening; skin-lightening and antiaging skin prepn. contg. cystine esters)				
T	Carbohydrates, biological studies RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); BUU (Biological use, unclassified); BIOL (Biological study); USES (Uses) (***sugar*** ***esters*** , with cystine; skin-lightening and antiaging skin prepn. contg. cystine esters)				

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-30953

(43) 公開日 平成9年(1997) 2月4日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48 7/00			A 6 1 K 7/48 7/00	X C E F
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 9 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-207761	(71) 出願人	000135324 株式会社ノエビア 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1
(22) 出願日	平成7年(1995) 7月21日	(72) 発明者	正木 仁 滋賀県八日市市妙法寺町774-13
		(72) 発明者	今堀 篤子 滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内
		(74) 代理人	今堀 篤子

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

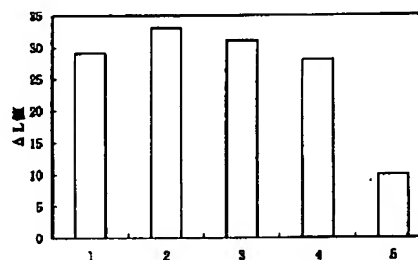
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 シスチンのエステルを配合することにより、美白効果及び老化防止効果を有するシスチンの経皮及び細胞膜透過性を高めて、表皮基底層に有効に到達させることを可能とし、皮膚の色黒、シミ、ソバカス、或いは日焼けによる色素沈着を改善する、安全でさらに安定である皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 下記式 (1)



(式中 R_1 , R_2 は、水素又は炭素数1~20の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、アルケニル基、アルキルフェニル基を示しかつ R_1 及び R_2 の両方がともに水素であることはない) で表されるエステル、リン脂質エステル、スフィンゴシン及びその誘導体のエステル、糖脂質エステル、糖エステル、ステロールエステルから選ばれた1種又は2種以上を配合した皮膚外用剤。

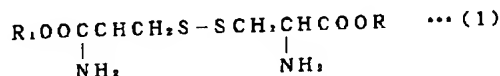


【特許請求の範囲】

【請求項1】 シスチンのエステルを配合してなる皮膚外用剤。

【請求項2】 シスチンのエステルが一般式（1）

【化1】



（式中R₁、R₂は、水素又は炭素数1～20の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、アルケニル基、アルキルフェニル基を示しかつR₁及びR₂の両方がともに水素であることはな表されるエステル、リン脂質エステル、スフィンゴシン及びその誘導体のエステル、糖脂質エステル、糖エステル、ステロールエステルから選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 皮膚外用剤が、化粧料であることを特徴とする請求項1及び2に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、シスチンのエステルを配合することにより、皮膚の色黒、シミ、ソバカス、或いは日焼けによる色素沈着を改善し、また酸化反応に基づく皮膚の老化を防止又は予防し、かつ皮膚刺激性が低く、安全でさらに安定である皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】シスチンは、チロシナーゼ活性阻害及びチロシナーゼ生成阻害作用を有し美白効果のあるアミノ酸として知られている。また、生体内で活性酸素種を捕捉する抗酸化作用を有し、皮膚の老化を予防又は防止することも知られている。そのためシスチンを配合した皮膚外用剤は、美白作用と老化防止作用を合わせ持つ有効な製剤として期待されている。

【0003】しかしながらシスチンは、水及び油に難溶性の性質を有しているため、皮膚外用剤への配合が困難であり、固体状のまま配合しても経皮吸収されにくい性質を有していた。そのため、シスチンの溶解性を向上させるために、N,N'-ジアセチルシスチンジメチルを皮膚外用剤に使用することが知られている（特開平6-128143）。しかしながら、このN,N'-ジアセチルシスチンジメチルは、水溶性の性質を有しているために、経皮透過性及び細胞膜透過性が低く、有効な美白作用及び抗酸化作用を発現させるためにはかなり高濃度を外用剤基剤中に配合する必要がある。そのため、外用剤のpH等に変動を生じて製剤の安定性に影響を及ぼしたり、皮膚に対する刺激性が生じたりして、好ましい美白用及び老化防止用皮膚外用剤を得ることは困難であった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記の課題を

解決し、皮膚刺激性や副作用の問題がなく、安全且つ安定で、非常に優れた美白効果及び老化防止効果を発揮する皮膚外用剤を提供することを目的とする。すなわち、美白効果及び老化防止効果を有するシスチンの経皮及び細胞膜透過性を高めて、表皮基底層に有効に到達させることを可能とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】従って本発明においては、シスチンの経皮及び細胞膜透過性を高めるため、エステル化して用いることを試みた。その結果、シスチンのカルボン酸をエステル化して配合することにより、これらの経皮透過性は顕著に高まり、同一配合量におけるチロシナーゼ活性或いは生成阻害作用及び抗酸化作用が驚くほど向上することを見出した。従って皮膚外用剤基剤に対する前記シスチンエステルの配合量は少量でよく、外用剤の製剤安定性に及ぼす影響も小さく、さらに皮膚刺激の発生等安全性上の問題もない。

【0006】シスチンのエステルとしては、細胞膜親和性の高いものであれば特に限定されないが、一般式（1）

【化1】で表されるエステル、リン脂質エステル、スフィンゴシンエステル、糖脂質エステル、糖エステル、ステロールエステル等が好ましいものとして挙げられる。

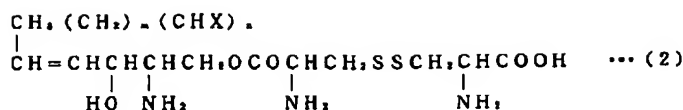
【0007】上記一般式（1）で示されるシスチンのエステルとしては、シスチンオクチルエステルのような直鎖脂肪酸族エステル、シスチンイソステアerylエステルのような分岐脂肪酸族エステル、シスチンフェニルエチルエステルのようなフェニルアルキルエステル、シスチンオレイルエステルのような不飽和脂肪酸族エステル等が例示される。

【0008】リン脂質エステルに用いられるリン脂質としては、ホスファチジン酸、リゾホスファチジン酸、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルコリン等のグリセロリン脂質があげられる。これらグリセロリン脂質の1位又は2位にシスチニル基をエステル交換反応により導入する。シスチンは、ホスホリパーゼA1又はホスホリパーゼA2によるエステル交換反応により、効率よくリン脂質の1位又は2位にエステル結合させることができる。

【0009】さらに、リン脂質エステルに用いられるリン脂質としては、スフィンゴミエリン、セラミドホスホエタノールアミン、セラミドホスホイノシトールのようなスフィンゴリン脂質を用いることもできる。

【0010】スフィンゴシン及びその誘導体のエステルは次の一般式（2）で示される。

【化2】



(式中Xは、水酸基又はメトキシル基又はエトキシル基を示す。)

またmとnの和は12で、nは0～3の整数である。)

【0011】糖脂質エステルに用いられる糖脂質としては、グリセロ糖脂質、スフィンゴ糖脂質のいずれでも良い。グリセロ糖脂質としては、モノアシルグリセロール、グルコサミルホスファチジルグリセロール等が、また、スフィンゴ糖脂質の例としては、セラプロシド類、スルファチド類、セラミドオリゴヒキソシド類、グロボシド類、ガングリオシド類等が挙げられる。

【0012】糖エステルに用いられる糖としては、細胞膜親和性の点から単糖類又は2糖類～3糖類くらいのオリゴ糖が好ましい。本発明の目的には、エリスロース、トレオース等のテトロース類、アラビノース、キシロース、リボース等のペントース類、ガラクトース、グルコース、マンノース、ブシコース、フルクトース等のヘキソース類、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルグルコサミン、マンノサミン等のアミノ糖類、マルトース、ラクトース、ショ糖、セロビオース等の2糖類、セロトリオース等の3糖類などが例示される。

【0013】シスチンの糖エステルは、シスチンをエステル化し、これと糖とを水酸化ナトリウム等のアルカリ触媒存在下に反応させ、エステル交換反応等により合成することができる。なお、副生成物のアルコールを系から除去すると、反応を効率よく進ませることができる。

【0014】ステロールエステルに用いられるステロールとしては、動物起源のもの、植物起源のもの、及び合成によるもののいずれを用いても良い。かかるステロールとしては、コレステロール、ラノステロール、ジヒドロステロール及びこれらの混合物であるイソコレステロール、フィトステロール、シトステロール、スチグマステロール、カンペステロール、デスモステロール、7-デヒドロコレステロール、及びこれらステロールの還元物等を挙げることができる。

【0015】シスチンのステロールエステルは、従来公知のエステル化反応により行わせることができ、たとえば無触媒又はパラトルエンスルホン酸、塩化スズ等の触媒の存在下に、シスチン及びステロールの混合物を約100～250℃程度に加熱すればよい。この反応の終点は、酸価を測定することにより知ることができる。

【0016】上記のシスチンエステルを通常の皮膚外用剤基剤中に配合して皮膚外用剤とする。配合量は、製剤中の有効濃度や製剤の安定性等を考慮して0.001～10重量％程度が適当である。外用剤の形態としては、ローション、乳剤、クリーム、軟膏等、種々の形態をと

ることができる。また、化粧水、美容液、乳液等の老化防止用及び美白用化粧料としても提供することができる。

【0017】

【作用】本発明で用いるシスチンエステルのメラニン色素白色化作用、チロシナーゼ活性阻害作用及びチロシナーゼ生合成阻害作用について以下に示す。シスチンエステルは、アルキルエステルとしてシスチン-2-イソプロピルエステルを、リン脂質エステルとしてシスチニル基を2位に導入したシスチニルホスファチジン酸を、糖エステルとしてシスチニルグルコシドを、ステロールエステルとして、シスチンコレステロールエステルを用いた。比較のため、シスチンで同様の作用の測定を行った。

【0018】メラニン色素白色化作用は、シスチンエステルを95重量％エタノールに溶解して試料とし、マウスB16メラノーマ細胞の懸濁液(細胞数50,000程度)に添加し、3日間培養を行った後、細胞を分離し、測色して評価した。シスチンエステルを添加せず同様に処理した系を対照としてL値の差を求め、図1に示した。シスチンを添加した系と比較して、シスチンエステルを添加した系では、L値の差が3倍以上大きくなっており、シスチンをエステル化して配合することにより、細胞膜透過性が向上しメラニン色素白色化作用が顕著に上昇した。

【0019】チロシナーゼ活性阻害作用は、シスチンエステルを95重量％エタノールに溶解して試料とし、酵素溶液としてチロシナーゼ(50,000units, シグマ社製)を精製水で600倍希釈したものを用い、チロシン50mgを精製水100mlに溶解して基質溶液として評価した。シスチンエステルは、最終濃度が1.0μM～100mMの範囲で段階的に変化するように添加した。

【0020】酵素反応は、試料溶液2ml, 1/15Mリン酸緩衝液(pH6.8)2ml, 基質溶液0.5ml, 酵素溶液0.5mlを混合し、37℃にて1時間インキュベートして行わせた。反応後475nmにおける吸光度(As)を測定した。さらに試料溶液の代わりに精製水を添加した系、及び基質溶液の代わりに精製水を添加した系において同様に反応させ、それぞれの場合における吸光度(Ab及びA0)を測定した。チロシナーゼ活性阻害率は数式1により求めた。

【数1】

【0021】チロシナーゼ生合成阻害作用の阻害率(%) = $\frac{Ab - As}{Ab - A}$ を測定した。対照として溶媒の95重量%エタノール水溶液のみを同様に添加して培養し、同様に培養細胞液とドーパ水溶液とをインキュベートして吸光度(Ab)を測定し、数式2によりチロシナーゼ生合成阻害率を求めた。シスチンエステルは、最終濃度が1.0 μM ~ 100 mMの範囲で段階的に変化するように添加した。

【数2】

【0022】各試料について、チロシナーゼ生合成阻害率(%) = $\frac{As}{Ab - A}$ により求め、1/24となり、シスチンをエステル化することにより、同一濃度で添加した場合、チロシナーゼ活性阻害作用及びチロシナーゼ生合成阻害作用は大幅に向上する。

【表1】

	チロシナーゼ活性 阻害作用(1D50)	チロシナーゼ生合成 阻害作用(1D50)
シスチン	98 μM	220 μM
シスチン-2- イソプロピルエステル	3.6 μM	5.9 μM
シスチニル ホスファチジン酸	1.7 μM	5.6 μM
シスチニル グルコシド	2.1 μM	9.2 μM
シスチン コレステ ロニルエステル	1.8 μM	3.5 μM

【0023】シスチンエステルの活性酸素種による細胞傷害防御作用は、ヒト線維芽細胞に活性酸素種を暴露し、その際の細胞生存率を指標として評価できる。培養したヒト線維芽細胞に、シスチンエステルを作用させた後、洗浄し、ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系にて活性酸素種(スーパーオキシド及びヒドロキシラジカル)を暴露した。暴露後の細胞生存率はMTT還元法により測定した。

【0024】その結果、図2に示すように、細胞膜透過性に優れたシスチンエステルで処理した場合は、70~80%の良好な細胞生存率を示した。これに対し、エス

【0025】

【実施例】さらに、本発明について実施例により詳細に説明する。

【0026】本発明に係るエッセンスオイルとして実施例1~4及び比較例1の処方を表2に示す。(1)~(8)の成分を70℃に加熱混合均一化後、室温まで冷却して調製する。

【表2】

成 分		実施例				比較例
		1	2	3	4	1
(1)	スクワラン	49.5	49.5	49.5	49.5	49.5
(2)	精製ホホバ油	49.0	49.0	49.0	49.0	49.0
(3)	天然ビタミンE	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
(4)	シスチンヘキシルエステル	1.0				
(5)	2-シスチニルホスファチジン酸		1.0			
(6)	シスチン N-アセチルグルコサミンエステル			1.0		
(7)	シスチンコレステロールエステル				1.0	
(8)	シスチン					1.0
全 量		100 (重量%)				

【0027】本発明に係る美容液として実施例5~8及び比較2の処方を表3に示す。(4)~(9)の成分を(3)に溶解均一化した後、(1)、(2)及び(10)を順次加えて

調製する。

【表3】

成 分		実施例				比較例
		5	6	7	8	2
(1)	グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(2)	プロピレングリコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(9)	エタノール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
(4)	パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
(5)	シスチンプロピルエステル	1.0				
(6)	シスチン スフィンゴシンエステル		1.0			
(7)	シスチンショ糖エステル			1.0		
(8)	シスチンジヒドロ ステロールエステル				1.0	
(9)	シスチン					1.0
(10)	精製水	79.9	79.9	79.9	79.9	79.9

【0028】本発明にかかる乳液として実施例1～12及び比較例3の処方を表4に示す。(1)～(5)の油相成分を混合し75℃に加熱して溶解、均一化する。一方(6)、(13)、(17)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱し、前記の油相成分を添加して予備乳化する。(14)を添

加した後ホモキサーにて均一に乳化し、(15)を加えてpHを調整する。冷却後40℃にて、(8)～(11)の成分を(7)に溶解して添加、混合、均一化する。

【表4】

成 分		実施例				比較例
		9	10	11	12	3
(1)	スクワラン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(2)	白色ワセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(9)	ミツロウ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
(4)	ソルビタンセスキオレート	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
(5)	ポリオキシエチレン オレイルエーテル(20E0)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
(6)	1,3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(7)	エタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(8)	シスチンオクチルエステル	1.0				
(9)	シスチン ガラクトセレブロシドエステル		1.0			
(10)	シスチングリコシド			1.0		
(11)	シスチンラノステロールエステル				1.0	
(12)	シスチン					1.0
(18)	パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(14)	カルボキシビニルポリマー 1.0重量%水溶液	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
(15)	水酸化カリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
(16)	香料	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(17)	精製水	59.0	59.0	59.0	59.0	59.0

【0029】本発明にかかるW/O乳化型クリームとして実施例13～16及び比較例4の処方を表5に示す。(1)～(8)の油相成分を混合し75℃に加熱して溶解、均一化する。一方(9)～(11)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱し、前記の油相成分に添加してホモキサーにて均一に乳化する。冷却後40℃にて、(13)～(17)の成分を(12)に溶解して添加、混合、均一化する。

【表5】

成 分	実施例				比較例
	13	14	15	16	4
(1) ミツロウ	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
(2) 吸着精製ラノリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(3) スクワラン	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
(4) 固形パラフィン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(5) マイクロクリスタリンワックス	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(6) アジピン酸ヘキシルデシル	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
(7) セスキオレイン酸ソルビタン	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
(8) ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油(50EO)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(9) 1,3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(10) 精製水	39.3	39.3	39.3	39.3	39.3
(11) パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(12) エタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(13) シスチンイソステアリアルエステル	1.0				
(14) シスチン スフィンゴミエリンエステル		1.0			
(15) シスチンガラクトシド			1.0		
(16) シスチン イソコレステロールエステル				1.0	
(17) シスチン					1.0
全 量	100 (重量%)				

【0030】本発明にかかるO/W型乳剤性軟膏として実施例17～20及び比較例5の処方を表6に示す。

(1)～(4)の油相成分を混合し75℃に加熱して溶解、均一化する。75℃に加熱した(5)に油相成分を添加して

乳化する。冷却後40℃にて、(7)～(11)の成分を(6)に溶解して添加、混合、均一化する。

【表6】

成 分	実施例				比較例
	17	18	19	20	5
(1) 白色ワセリン	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
(2) ステアリアルアルコール	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
(3) ラウリル硫酸ナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(4) パラオキシ安息香酸ブチル	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
(5) 精製水	52.7	52.7	52.7	52.7	52.7
(6) エタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(7) シスチンメチルフェニルエステル	1.0				
(8) シスチン ホスファチジル イノシトールエステル		1.0			
(9) シスチンラクトシド			1.0		
(10) シスチンデスモステロール エステル				1.0	
(11) シスチン					1.0
全 量	100 (重量%)				

【0031】本発明の実施例について製剤の安定性を25℃恒温槽にて観察した。1カ月、3カ月、6カ月後の状態は分離及び結晶の析出の有無で評価した。分離及び結晶の析出が認められないものは○、分離及び結晶の析出が認められるものは×として結果を表7に示した。美容液及び乳剤である比較例2及び3においては1ヶ月後にすでに結晶の析出が見られ、比較例1、4及び5でも3カ月後には分離及び結晶の析出が認められた。しかしながら、実施例においては、6カ月を過ぎた段階でも分離及び結晶の析出しているサンプルはなく、製剤の安定性が向上していることが明らかであった。

【表7】

	分 離			結 晶 析 出		
	1 月 後	3 月 後	6 月 後	1 月 後	3 月 後	6 月 後
実施例 1	○	○	○	○	○	○
2	○	○	○	○	○	○
3	○	○	○	○	○	○
4	○	○	○	○	○	○
5	○	○	○	○	○	○
6	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○	○
9	○	○	○	○	○	○
10	○	○	○	○	○	○
11	○	○	○	○	○	○
12	○	○	○	○	○	○
13	○	○	○	○	○	○
14	○	○	○	○	○	○
15	○	○	○	○	○	○
16	○	○	○	○	○	○
17	○	○	○	○	○	○
18	○	○	○	○	○	○
19	○	○	○	○	○	○
20	○	○	○	○	○	○
比較例 1	○	×	×	○	×	×
2	○	×	×	×	×	×
3	×	×	×	×	×	×
4	○	×	×	○	×	×
5	○	×	×	○	×	×

【0032】本発明の実施例について、皮膚の老化防止効果を皮膚のしわ発生防止効果を評価することにより検討した。試験を行ったサンプルは、実施例 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 及び比較例 1~5 である。ヘアレスマウス 5 匹を一群とし、各群について本発明の実施例及び比較例をそれぞれ 1 日 1 回背部に塗布し、1 J/平方 cm/週の UVA を 50 週間照射し、しわの発生状況を経時的に肉眼観察により評価した。しわの発生状況は、「発生せず；0 点」、「微小なしわがわずかに発生；1 点」、「軽微なしわが明確に発生；2 点」、「中程度のしわが発生；3 点」、「深いしわが発生；4 点」として点数化し、各群の平均点を算出して、表 8 に示した。その際、精製水を塗布した群を対照とした。

【表 8】

	経 過 時 間 (週)					
	0	10	20	30	40	50
対照	0.18	0.54	0.89	1.25	2.43	3.67
実施例 1	0.13	0.15	0.23	0.36	0.64	0.98
2	0.18	0.18	0.21	0.33	0.68	0.97
3	0.15	0.14	0.26	0.38	0.74	0.84
4	0.17	0.16	0.24	0.31	0.70	0.86
5	0.12	0.18	0.21	0.33	0.67	0.89
10	0.10	0.18	0.21	0.36	0.69	0.91
15	0.14	0.21	0.24	0.34	0.75	0.94
20	0.16	0.20	0.24	0.39	0.76	0.84
比較例 1	0.25	0.38	0.71	1.02	1.46	2.04
2	0.23	0.41	0.69	1.05	1.69	1.98
3	0.24	0.39	0.78	1.20	1.58	2.06
4	0.22	0.40	0.76	1.14	1.54	1.89
5	0.21	0.38	0.79	1.07	1.39	2.26

【0033】表 8 より、シスチンエステルを配合した実施例塗布群においては、いずれもしわの発生が顕著に抑制されており、UVA を 50 週間照射した後においても、各群とも微小なしわの発生を認めただけであった。これに対してシスチンを配合した比較例 1~5 においては、対照に比べ若干のしわ発生抑制効果は認められるが、いずれにおいても明確なしわの形成が見られ、形成されたしわはほぼ中程度の深さにまで達していた。

【0034】続いて、本発明の実施例及び比較例について使用試験を行った。試験を行ったサンプルは、実施例 1, 2, 3, 4, 6, 11, 16, 17 及び比較例 1~5 である。皮膚の弾性の低下及びシミ、ソバカス、日焼け等の色素沈着を主な症状として有するパネラー 20 名を一群とし、各群にそれぞれ実施例及び比較例をブラインドにて顔面及び手に使用させ、皮膚弾性及び色素沈着の変化を観察し、評価した。使用期間は 4 月から 10 月の 6 カ月間とした。皮膚弾性については、「上昇」、「やや上昇」、「変化なし」、「低下」の 4 段階で、美白効果については、「改善」、「やや改善」、「変化なし」の 3 段階にて評価をし、各評価を得たパネラー数にて表 9 に示した。

【表 9】

	皮膚弾性				美白		
	上昇	増上昇	変化なし	低下	改善	増改善	変化なし
実施例 1	18	2	0	0	15	5	0
2	15	4	0	0	16	4	0
3	19	1	0	0	12	8	0
4	16	4	0	0	14	6	0
6	16	3	1	0	13	7	0
11	18	2	0	0	18	2	0
16	15	4	1	0	15	5	0
17	17	3	0	0	13	7	0
比較例 1	0	6	12	2	0	10	10
2	0	8	11	1	0	11	9
3	0	5	14	1	0	12	8
4	0	9	11	0	0	13	7
5	0	5	14	1	0	12	8

【0035】表9より明らかなように、シスチンエステルを配合した実施例を使用したパネラーは全員皮膚弾性の上昇及び色素沈着の改善が認められている。これに対し、比較例1～5を使用したパネラーは、弾性がやや上昇したパネラーもいるが、明確に上昇の認められたパネラーはおらず、美白効果に関しても、はっきりと改善が認められたパネラーはおらず、35～50%のパネラーで変化を認めなかった。以上の結果より、シスチンをエステル化して配合することにより、シスチンを配合した場合と比較して、老化防止効果及び美白効果が飛躍的に向上していることがわかる。

【0036】なお、上記の使用期間において、いずれの実施例を使用した群においても、痛み、痒み等の皮膚刺激やアレルギー反応等の皮膚症状を訴えたパネラーはいなかった。また、乳化状態の悪化や配合成分の沈降、変質等も認められなかった。

【0037】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、少量のシスチンエステルを配合することにより、非常に優れた美白効果及び老化防止効果を発揮する皮膚外用剤を

提供することができる。本発明に係る皮膚外用剤においては、有効成分であるシスチンが良好に表皮、真皮及び表皮基底層のメラノサイトに到達でき、低濃度の配合で優れた老化防止効果及び美白効果を示す。従って、皮膚刺激性や感作性の発現するおそれがない。またシスチンをエステル化することにより溶媒への溶解度が向上し、製剤の安定性が向上した。

【図面の簡単な説明】

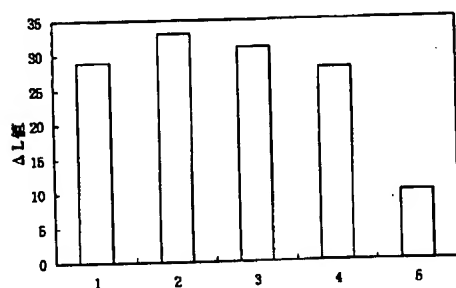
【図1】本発明で用いるシスチンエステルと、シスチンのメラニン色素白色化作用を示す図である。

【図2】本発明で用いるシスチンエステルと、シスチンにおける活性酸素種による細胞傷害防御作用を示す図である。

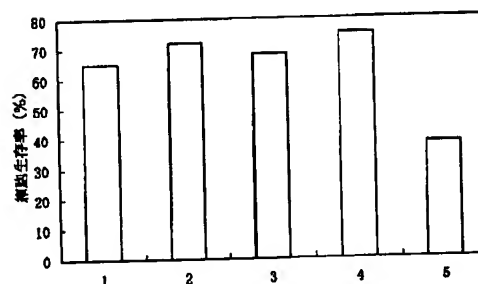
【符号の説明】

1. シスチン-2-イソプロピルエステル
2. シスチニルホスファチジン酸
3. シスチニルグルコシド
4. シスチンコレステロールエステル
5. シスチン

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00			A 6 1 K 7/00	W
31/22	ADA		31/22	ADA
31/66			31/66	
31/70			31/70	

THIS PAGE BLANK (USPTO)